

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/518667

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 25 JUL 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 26 990.4

Anmeldetag: 18. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: SanguiBioTech AG, Witten/DE

Bezeichnung: Topisch applizierbare Mikro-Emulsionen mit binärer
Phasen- und Wirkstoffdifferenzierbarkeit, deren Her-
stellung und deren Verwendung, insbesondere zur
Versorgung der Haut mit bioverfügbarem Sauerstoff

IPC: A 61 K 7/48

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agutts

Patentansprüche

1. Wasser – in Öl – Mikroemulsion mit binärer Phasen- und
Wirkstoffdifferenzierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass sie Vernetzerfrei ist und
5 a) 45 bis 90 Gew. % einer flüssigen Ölphase
b) 5 bis 40 Gew. % einer Mischung aus einem oder mehreren W/O- und einem oder
mehreren O/W- Tensiden im Verhältnis 1:4 bis 1:1,2;
c) 0,01 bis 20 Gew. % eines oder mehrerer Emulgatoren;
d) 0,01 bis 15 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertigen C₁₋₈- Alkohole;
10 e) 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrigen Lösungen
aufweist, wobei die Mizellen dieser primären Mikro- Emulsion eine Partikelgröße
von 20 bis 400 nm aufweist und die Emulsion durch Umsetzung mit einer
Wasserphase wahlweise in eine sekundäre W/O- Mikro-Emulsion umwandelt oder
eine O/W- Mikroemulsion konvertierbar ist.
- 15 2. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie
0 bis 30 Gew. % eines oder mehrerer wasserlöslicher oder fettlöslicher Wirkstoffe
oder Mischungen von Wasser- und Fettlöslichen Wirkstoffen enthält.
- 20 3. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass zusätzlich 0 bis 15 Gew. % Zusatzstoffe vorhanden sind.
4. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet,
dass sie
25 a) 50 bis 80 Gew. % einer Ölphase
b) 5 bis 40 Gew. % einer Mischung aus einem oder mehreren W/O- und einem oder
mehreren O/W- Tensiden;
c) 0,1 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer Lecithine, Phosphatidylcholine oder
Derivaten oder Mischungen hiervon als Emulgator;
30 d) 0,1 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertigen C₁₋₈- Alkohols
aufweist
e) 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrigen Lösungen
aufweist.

5. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das oder die W/O- Tenside nichtionisch sind und einen HLB-Wert von 3 bis 7 aufweisen und dass das oder die O/W- Tenside nichtionisch sind und einen HLB-Wert von 9 bis 18 aufweisen .
6. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lecithin, Phosphatidylcholin oder Derivat hiervon ausgewählt ist aus Phosphatidylcholin, Sojalecithin, Eilecithin, Gemische aus Phosphatidylcholin und Lecithin in unterschiedlichen Anteilen oder Mischungen hiervon.
7. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 , dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol ausgewählt ist aus Ethanol, Isopropanol, Butanol, 1,6-Oktandiol, 1,2-Hexandiol.
8. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserlösliche Wirkstoffe enthält, die ausgewählt sind aus Aminosäuren, Peptiden, Protein-Hydrolisaten, Proteinen, Sacchariden, Oligosacchariden, Polysacchariden und Derivaten, Hormonen und Hormon-ähnlichen Stoffen, Antioxidantien, Vitaminen und Provitaminen, AHA-Säuren, NMF, Oxidationsmitteln, pflanzlichen Extrakten, Flavonoiden und pflanzlichen Polyphenolen oder Mischungen hiervon.
9. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie fettlösliche Wirkstoffe enthält, die ausgewählt sind aus Antioxidantien, Vitaminen und Provitaminen, ungesättigten Fettsäuren, Ceramiden , ätherische Ölen oder Mischungen hiervon.
10. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie dermatologisch wirksamen Mitteln, ausgewählt aus Hormonen und Hormon- ähnlichen Stoffen, Antymikotika, Narbenmittel, Gerbstoffe,

Teere, Keratinolytika, Keratinoplastika, Photocumarinen, Azelainsäure oder Mischungen hiervon.

11. Wasser – in –Öl- Mikro- Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Zusatzstoffe Elektrolyte, Oxidantien, chelatirende Stoffe, Diffusionsverstärker, Penetrationsförderer, Feuchthalter oder Mischungen hiervon enthalten sind.
12. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie Proteine, ausgewählt aus nativem, modifiziertem oder unmodifiziertem Hämoglobin, Myoglobin oder Mischungen hiervon in einer Gesamtmenge von 1 bis 10 Gew. % enthält.
13. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin Antioxidantien, Gluthation, Superoxiddismutase, Melatonin , Flavonoide, , Aminosäuren oder Mischungen hiervon enthält.
14. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Vitamine und Provitamine in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew. % enthält.
15. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie Pflanzenextrakte in einer Menge von 0,1 Gew. % bis 5 Gew. %, 0,1 Gew. % bis 5 Gew. %, etherische Öle, 0,1 Gew. % bis 10 Gew. % AHA-Säuren, 0,01 bis 0,3 Gew. % Hormone oder Hormon- ähnliche Stoffe, 0,1 bis 5 Gew. % essentielle Fettsäuren, Ceramide oder Mischungen hiervon aufweist.
16. Topisch applizierbare Zubereitung in Form einer Mikroemulsion, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 darstellt oder eine Mischung hiervon mit 0,1 bis 90 Gew. % einer Wasserphase, wobei die Zubereitung dann 1 bis 50 Gew. % der Ölphase aufweist und eine W/O oder eine O/W- Mikroemulsion darstellt.

17. Verfahren zur Herstellung einer Mikro- Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ölphase, ggf. mit darin vorhandenen fettlöslichen Wirkstoffen, enthaltend das oder die Tenside, den oder die Emulgatoren, sowie den oder die Alkohole und ggf. Zusatzstoffe, mit einer Wasserphase, und ggf. dem oder den wasserlöslichen Wirkstoffen, ggf. Zusatzstoffen, bei Temperaturen von 10 bis 30 ° C miteinander vermischt, und die so erhaltene primäre W/O- Mikro- Emulsion ggf. mit einer Wasserphase, die ggf. weitere wasserlösliche Wirkstoffe , ggf. Zusatzstoffe aufweisen kann, in eine sekundäre W/O- oder einer sekundären O/W- Mikro- Emulsion überführt.
18. Verwendung einer Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 als kosmetische, dermatologische, pharmazeutische Zubereitung zur topischen Behandlung einer allergisch, bakteriell, immunologisch, durch äußere Einflüsse beeinträchtigten, iritierten, beschädigten oder degenerierten Haut oder zur Behandlung, Pflege von Haar.
19. Verwendung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass altersbedingt irritierte oder veränderte Haut behandelt wird.
20. Verwendung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass eine Zubereitung gemäß Anspruch 12 oder 13 eingesetzt wird.
21. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Emulsion flüssig ist und aufgesprüht wird oder als Gel aufgetragen wird.

Unsere Nr. Sangui 152-02

**Topisch applizierbare Mikro-Emulsionen mit binärer Phasen- und
Wirkstoffdifferenzierbarkeit, deren Herstellung und deren Verwendung,
insbesondere zur Versorgung der Haut mit bioverfügbarem Sauerstoff**

Die vorliegende Erfindung betrifft hautverträgliche zur Haar- und Hautbehandlung geeignete Mikro- Emulsionen auf Basis einer primären W/O-Mikro- Emulsionen, die sowohl in eine sekundäre W/O als auch in eine sekundäre O/W- Mikro- Emulsion überführt werden und insbesondere sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Wirkstoffe in stabiler Form enthalten kann. Bevorzugt enthält die Emulsion einen Sauerstoffbinder wie Hämoglobin, mit welchem gebundene bioverfügbarer Sauerstoff, vorzugsweise zusammen mit weiteren Wirkstoffen durch topische Anwendung in die Haut eingebracht werden kann, um das Zellwachstum des Stratum germinativum zu unterstützen. Diese Emulsionen können einfach ohne technischen Aufwand hergestellt und sowohl in der Kosmetik als auch in der Medizin (Dermatologie) angewendet werden.

Mikro-Emulsionen sind makroskopisch homogene, optisch isotrope und thermodynamisch stabile 2-phasige Systeme, die aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten (in der Regel Wasser und aus einer oder mehreren unpolaren nicht mit Wasser mischbaren organischen Flüssigkeiten, allgemein als „Öl“ bezeichnet) bestehen. Weiterhin enthalten sie Tenside. Im einfachsten Fall bilden sich Mikro-Emulsionen bereits aus diesen drei Komponenten, häufig ist jedoch ein Cotensid (z.B. ein kurzkettiger aliphatischer Alkohol) erforderlich. Sie können als kontinuierliche Phase Wasser (O/W-Mikro- Emulsion) oder Öl als kontinuierliche Phase (W/O-Mikro- Emulsion) haben.

Mikro-Emulsionen besitzen die einzigartige Eigenschaft, dass die Oberflächenspannung zwischen den Phasen sehr gering ist. Dadurch sind die Phasen thermodynamisch gegen Phasen-Trennung sehr stabil; somit sind die Mizellen in Form sehr kleiner Partikel mit einer Größe von 20 bis 200 nm (im Gegensatz zu üblichen Emulsionen mit einer Partikelgröße von 1 bis 20 μ) existenzfähig /P.Kumar, K.L.Mittal (Eds) Hadbuck of Microemulsions. Marcel Dekker Inc. N.Y.. 1999/.

Die bekannten Mikro- Emulsionen werden je nach Wirkstoffeigenschaft formuliert. Sie haben ein breites Anwendungsgebiet, wie die Erdölgewinnung, der Bereich technischer und häuslicher Reinigungsmittel, sowie die Feindispersion chemischer Substanzen, beispielsweise Pestizide und Fungizide u.a.m. Ein weiteres potentiell Einsatzgebiet ist ihre Verwendung als Reaktionsmedium für chemische oder enzymatische Reaktionen zwischen wasserlöslichen Reaktanden und unpolaren organischen Verbindungen.

Mikro-Emulsionen sind zudem ein ideales Transport-Vehikel für die perorale, intrakutane oder transkutane Gabe von Medikamenten für Menschen und Tiere.

So werden in US- B 6 113 921 O/W-Mikro-Emulsionen beschrieben, die 0,5 bis 30 Gew. % einer Ölphase zusammen mit 0,05 bis 5 % eines nichtionischen Tensids, 0,1 bis 10 % eines Emulgator, wie Phospholipide und wasserunlösliche Wirkstoffe wie Diclophenac, enthalten. Durch Anwendung des Hochdruck-Homogenisators APV-Gaulin bei einem Druck von etwa 800 bar und bei erhöhter Temperatur weisen die Partikel eine Größe von 10 bis 500 nm auf.

Es ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen bekannt, wobei eine Mischung von Glycerid-Tensiden mit einem HLB- Wert ≤ 16 und Propylenglykol- oder Polyglycerolestern mit einer Öl- und einer Wasserphase und einem Wirkstoff gemischt werden. Bei Kontakt mit einer biologischen Flüssigkeit, z.B. Magensaft, entsteht in situ eine Mikro- Emulsion, vgl. US 6 309 665.

Die US-B 5,646,109 (EP-B 0746 331) betrifft konvertierbare oral oder intravenös anzuwendende W/O- Mikro- Emulsionen mit einem wasserlöslichen Wirkstoff und bis zu 70 % eines Tensidgemisches aus mindestens einem C₉₋₁₃-Monoglycerides mit einem HLB- Wert von ≤ 8 und einem Tensid mit einem HLB- Wert von ≥ 8 .

EP-B 0580 778 beschreibt eine W/O- Emulsion mit einem wasserlöslichen Wirkstoff und Tensiden mit HLB- Werten von 7 bis 14, wobei zwingend ein C₇₋₅₅-Propylenglykoldiester in der Ölphase enthalten ist.

Die WO 02/09671 offenbart zur Emulgierung von wasserunlöslichen pharmakologischen Wirkstoffen (Analgetika, Antidepressiva, Immunosuppressiva, Antineoplastika u.a.) eine Mischung aus Poloxamer -Block- Copolymeres mit C₈₋₁₂- Fettsäuren wie Natriumlaurat.

Gemäß der WO 00 06 690 Mikro-Emulsionen auf der Basis von kationischen Tensiden für die Anwendung im Bereich Haarpflege beschrieben.

Chang Il Hong et al., US B 6,063,762 und US B 6306 434 haben eine Cyclosporin enthaltende pharmazeutische Komposition für die orale Anwendung beschrieben. Hier

wird Cyclosporin mit einem Öl und einem Tensid vermischt und sodann trocken mit einem Polycarbonat oder Polyol (Eudragit®) umgesetzt.

US- B 6 191 105 beschreibt eine Zusammensetzung zur oralen Verabreichung eines Insulin- Hexansäure- Konjugates zur Behandlung von Diabetes. Hierbei ist ein O/W-Tensid in der Wasserphase und 30 bis 90 % einer Ölphase vorhanden.

Ferner wurden Mikro-Emulsionen und Mizellen intravenös angewendet, u. a. für die Behandlung von Gehirn-Tumoren, vgl. WO 02/09671 .

Nach der US-A 6,191,105 werden intramuskulär verabreichbare Zusammensetzungen für die gentherapeutische Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben, wobei Polynukleotide wie RNA und DNA in Form einer wässrigen Dispersion in weniger als 0,1 % Poloxamer- Polyacrylat- Copolymeren vorliegen.

Im Vergleich zu diesen pharmazeutischen Mikro-Emulsionen sollten die für kosmetische Zwecke entwickelten Mikro-Emulsionen keine systemische Wirkung erzielen, d. h. sie sollten lediglich penetrieren bis zur basalen Membran des Hautepithels oder bis zur oberen Schicht der Dermis. Diese Hautschicht, das Stratum corneum, wird gebildet von abgestorbenen Keratinocyten, die sich im Laufe der Zeit abschuppen. Der gesamte Prozess von der Mitose bis zum Absterben der Zellen und ihrer Abschuppung beträgt normalerweise etwa 4 Wochen. Die Hornschicht (Stratum corneum) trägt zur Intaktheit der Haut wegen ihrer Barriere-Funktionen entscheidend bei.

Mit zunehmendem Alter verlangsamt sich der mitotische Prozess, nach heutiger Erkenntnis schon ab dem 30-sten Lebensjahr. Dies führt zur Bildung einer immer dünneren Haut mit verringerter Lebensfähigkeit. Die Hautalterung ist zum einen genetisch bedingt. Ferner wirken sich Unterversorgung mit Nähr- und Baustoffen sowie zahlreiche Umwelteinflüsse, insbesondere Sonnenlicht, negativ auf die Haut aus. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei der Sauerstoff.

Um die Versorgung der Haut zu unterstützen sollten die oben genannten Stoffe bis zu den Zellen des Hautepithels geliefert werden. Voraussetzung hierfür ist die topische Zugänglichkeit zu den vitalen Zellen des Hautepithels. Während die Schleimhäute lokaltherapeutisch direkt erreichbar sind, werden die vitalen Zellen des Hautepithels von außen durch die schwer durchdringliche Hornschicht von 10-20 µm Dicke geschützt. Soll ein Wirkstoff zu den vitalen Zellen des Hautepithels gelangen, so kann dies nur mit Hilfe

eines geeigneten Vehikels geschehen, das die Hornhaut-Barriere zu überwinden gestattet. Man unterscheidet hierbei mindestens zwei Schritte, nämlich

(1) Penetration: Eintritt einer Substanz in das Stratum corneum

(2) Permeation: Die Diffusion einer Substanz vom Stratum corneum in die lebende Epidermis.

Diese Prozesse, die ebenso für die oben beschriebene medizinische Anwendung topischer Mittel bedeutsam sind, müssen sowohl bei der kosmetischen Hautpflege, nämlich der Stärkung der natürlichen Funktion der Haut als Barriere gegen Umwelteinflüsse und gegen den Verlust von körpereigenen Stoffen (z.B. Wasser, natürliche Fette) als auch bei der kosmetischen Behandlung, nämlich der Unterstützung der vitalen Zellen mit essentiellen Nährstoffen und somit der Wiederherstellung der funktionsschwachen Bestandteile der Haut, z.B. durch Förderung der Kollagen- und Hyaluronsäure – Biosynthese, ablaufen.

Hierzu wendet man neben oftmals technisch aufwendige mehr oder weniger wirksame physikalische Methoden wie Ultraschall, Elektroporese oder Iontophorese, traditionelle kosmetische Präparate wie Cremes, Lotionen, Gele und Liposome an. Diesen gegenüber haben Mikro- Emulsionen den Vorteil der kleineren Teilchengröße, also der besseren Permeation und der geringeren erforderlichen Wirkstoffmenge und sei sind stabiler, insbesondere im Vergleich zu liposomalen Produkten.

Es sind eine Reihe von Mikro-Emulsionen in der Kosmetik bekannt

Nach der WO 98/15254 (EP 0930 866) werden W/O- Mikro-Emulsionsgele für verschiedene kosmetische Zubereitungen wie Lotionen, Duschlotionen, „Aftershave“-Lotionen, Deospray, Anti-Akne-Gele, Sonnenschutzmittel (UV-Filters),deodorierende Stoffe, wasserfestes Augen-Make-up und andere kosmetische Zubereitungen auf Basis von W/O-Emulgatoren beschrieben, die zwingend Vernetzer wie Dimethicon- Copolyole enthalten.

Die US-B 6 315 989 betrifft eine Wasserstoffperoxid enthaltende als W/O - Mikro-Emulsion Komposition für die Färbung von Haaren, die neben der Öl- und der Wasserphase 1-65 % eines organischen Tensids mit einem HLB- Wert von 12-16 aufweist.

In den Patenten US-B 6,207,140, US-B 5,876,702 und der EP-A 1 092 414 werden UV-Filter –haltige Mikro-Emulsionen für den Schutz der Haut vor Sonnenstrahlen

beschrieben, die insbesondere pH- oder Temperatur- abhängige lipophil veränderliche Emulgatoren aufweisen. Dabei werden insbesondere sulfonierte UV- Filter eingesetzt, welche als Elektrolyten wirken und somit ebenfalls die Lipophilie der Emulgatoren beeinflussen.

- 5 Im Patent US- B 5 389 607 werden alkoholfreie parfümhaltige Mikro-Emulsionen mit einem auf Polyethylenglykol basierenden Tensid zusammen mit einem Polyglycerol und einem Phosphatether beschrieben.

- 10 Aus diesem Stand der Technik ist ersichtlich, dass die topische Anwendung von Mikro-Emulsionen in erster Linie auf eine Wirkung auf der Hautoberfläche abzielt. Die oben beschriebenen Mikro- Emulsionen zeigen keine tiefe Penetration in die Hornschicht oder Dermis. Darüber hinaus sind diese entweder kompliziert herstellbar (z. B. nur mit hohem Druck oder in situ), oder es sind sehr hohe Tensidanteile erforderlich. Schließlich wirken bereits beschriebene Emulsionen nur auf Schleimhäuten.

- 15 Aufgabe vorliegender Erfindung ist es daher, ein Mittel bereitzustellen, mit welchem die Haut oder Haar von außen mit den notwendigen zellulären Nährstoffen in ausreichender Menge wirksam versorgt werden kann, wobei insbesondere eine Versorgung mit Sauerstoff erfolgen und die Hornschicht als Barriere überwunden werden soll. Dabei soll
20 keine Beschränkung auf nur wasserlösliche oder nur öl- (fett-) lösliche Wirkstoffe vorhanden sein.

- Ferner soll das Mittel einfach herstellbar und die Tensidmenge möglichst gering sein. Ein weiterer Zweck der Erfindung ist es, mittels derartiger Mittel insbesondere degenerative, durch äußere oder immunologisch bedingte Einflüsse beschädigte oder
25 veränderte Haut wirksam zu behandeln, sowohl kosmetisch als auch dermatologisch/ pharmazeutisch.

- Insbesondere soll eine Versorgung mit Sauerstoff derart erfolgen, dass es zu keiner überhöhten oder schädlichen Versorgung wie z.B. bei gasförmig angewandtem Sauerstoff kommt, welche sich toxisch auswirken kann. Hierzu gehört auch eine
30 wirksame Penetration, welche wie erwähnt mit normalen Emulsionen nicht möglich ist, vgl. die aus der US-B 5 380 764 bekannte Zusammensetzung aus Vitamin, Glukose und Wasserstoffperoxyd in Form einer O/W-Emulsion als Creme, wobei hier neben der

schlechten Penetration noch das Problem des physikalisch wirkenden Sauerstoffs, der das Gewebe schädigen kann, s.o. besteht.

Das Mittel soll ferner leicht anwendbar sein als solches und daher insbesondere flüssig oder gelförmig zum Einreiben, insbesondere aber auch fein sprühbar sein, ohne dass
5 jedoch hierfür spezielle Substanzen wie Gelbildner erforderlich wären.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst, indem eine Mikro- Emulsion bereitgestellt wird, welche neben einer Öl- und einer Wasserphase ein System aus W/O- und O/W- Tensiden im Verhältnis 1:4 bis 1:1,2 zusammen mit geringen Mengen an
10 Emulgatoren und niederen Alkoholen aufweist. Überraschenderweise weisen derartige Mikro- Emulsion Nano-Mizellen auf, ohne dass bestimmte Vernetzer wie z.B. Dimethicon erforderlich wären. Darüber hinaus können gleichzeitig sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Wirkstoffe inkorporiert werden, ohne dass es zu einer Instabilität käme. Schließlich kann die so bereitete Mikro- Emulsion durch Umsetzung
15 mit einer Wasserphase in eine sekundäre W/O- Mikro-Emulsion oder bei einem erhöhten Wassergehalt in eine sekundäre O/W- Mikro- Emulsion überführt werden.

Die erfindungsgemäße Emulsion ist daher sowohl hinsichtlich der Wirkstoffe als auch hinsichtlich der gewünschten Phase binär differenzierbar.

Mit derartigen Zubereitungen ist daher die Haut / Haar von Säugetieren, insbesondere des
20 Menschen kosmetisch, dermatologisch oder auch pharmazeutisch- medizinisch auf einfache Weise behandelbar, wobei die Emulsion selbst auf ebenso einfache Weise herstellbar ist.

Die erfindungsgemäße Mikro- Emulsion ist primär eine Wasser – in – Öl – Emulsion mit
25 binärer Phasen und Wirkstoffdifferenzierbarkeit und umfasst insbesondere

- a) 45 bis 90 Gew. % einer flüssigen Ölphase
- b) 0,1 bis 45, insbesondere 5 bis 40 Gew. % einer Mischung aus einem oder mehreren W/O- und einem oder mehreren O/W- Tensiden im Verhältnis 1:4 bis 1:1,2;
- 30 c) 0,01 bis 20 Gew. % eines oder mehrerer Emulgatoren
- d) 0,01 bis 15 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertigen C₁₋₈- Alkohols und
- e.) 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrige Lösungen

aufweist, wobei die Mizellen der primären Mikro- Emulsion eine Partikelgröße von 20 bis 400 nm, insbesondere 20 bis 300 nm aufweisen, und die primäre Mikro-Emulsion durch Umsetzung mit einer Wasserphase wahlweise in eine sekundäre W/O- Mikro-Emulsion oder eine O/W- Mikroemulsion konvertierbar ist.

5

Bevorzugt weist die Mikro- Emulsion 0 bis 30 Gew. %, insbesondere 0,01 bis 30 Gew.% eines oder mehrerer wasserlöslicher oder fettlöslicher Wirkstoffe oder Mischungen von Wasser- und Fettlöslichen Wirkstoffen auf.

10 Besonders bevorzugt sind sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Wirkstoffe enthalten.

Es ist auch vorteilhaft, wenn zusätzlich 0 bis 15 Gew. %, bevorzugt 0,01 bis 15 Gew. %, Zusatzstoffe vorhanden sind, die insbesondere ausgewählt sind aus Diffusions-, Penetrationverstärkern, Chelatisierungsmitteln, Elektrolyten, Oxidantien, Feuchthaltern, Bleichmitteln, Konservierungsmitteln oder deren Mischungen. Besonders bevorzugt sind
15 hier Elektrolyte, Diffusionsverstärker, Oxidantien, chelatirende Stoffe Penetrationsförderer, Feuchthaltern oder Mischungen hiervon.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform stellen Mikro- Emulsionen dar, welche 50 bis 80 Gew. % einer Ölphase

20 5 bis 40 Gew. % einer Mischungen aus einem oder mehreren W/O- und einem oder mehreren O/W- Tensiden im oben angegebenen Verhältnis;

0,1 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer Lecithine, Phosphatidylcholine oder Derivate oder Mischungen hiervon als Emulgator;

0,1 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertiger C₁₋₈- Alkohols.

25 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrige Lösungen

aufweist. Hierbei können wie geschildert Wirkstoffe der angegebenen Art in der angegebenen menge vorhanden sein.

Die Menge an Ölen beträgt 45 bis 90, vor allem 45 bis 80, und bevorzugt 45 bis 60 Gew. %. Insbesondere besteht die Ölphase aus flüssigen Ölen, wie z.B. die Ester aus
30 Alkancarbonsäuren. Diese sind bevorzugt ausgewählt aus Isopropylmyristat, Isopropylpalmytat, Isopropyloleat, Isooctylsterart, Isononylsteart und der gleichen mehr. Ferner bevorzugt sind Dialkylether, Fett-Alkohole mit 6 – 18 Kohlenstoffatomen oder Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter Alkancarbonsäuren. Hierunter sind

besonders synthetische, halbsynthetische und natürliche Öle, z. B. Olivenöl, Mandelöl, Avocadoöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öle und Esteröle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegende Erfindung einzusetzen.

5

Das Verhältnis von W/O zu O/W- Tensid oder Mischungen der Tenside beträgt 1:4 bis 1:1,2, bevorzugt 1:3 bis 1:1,2 und insbesondere 1:2 bis 1:1,3.

Besonders bevorzugte W/O- und O/W- Tenside sind nicht ionisch und weisen einen HLB- Wert von 3 bis 7 bzw. 9 bis 18 auf. Bevorzugt sind sie ausgewählt aus der Gruppe

10 der Sorbitan Ether, der Ethoxylierten Sorbitan Derivate. Ferner können die Tenside vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Ethoxylierte Fettalkohole mit 8-18 Kohlenstoffatomen in geraden Ketten, der Glyceryl- Ether / Ester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, ethoxylierte Glyceryl Ester, bevorzugt Di- und Triglyceride, der ethoxylierten Alkylether, oder der Fettalkohol- (C16-C18)-Glukoside oder geeigneten

15 Mischungen der jeweiligen Tenside.

Die Menge an nichtionischen Tensiden (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt 0,1 bis 45 Gew. % , bevorzugt 1- 45 Gew. %, insbesondere 5- 40 Gew. %, oder auch 5 bis 35 Gew. %,bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

20 Der Emulgator ist insbesondere ausgewählt aus Lecithinen oder Phosphatidylcholinen oder Derivaten oder Mischungen hiervon, wie Lecithin aus Pflanzen (Soja, Raps, Baumwollsesamen) und Eigelb; Phosphatidylcholin aus Soja und Eigelb; Gemische aus Phosphatidylcholin und Lecithin in unterschiedlichen Verhältnissen wie NAT-Produkte, Phosphatidylethanolamin; Phosphatidylserin; Phosphatidylinosit aus Soja, Raps, 25 Baumwollsesamen; hydroxyliertes Lecithin .

Die Menge an Emulgator(en) in den Zusammensetzungen beträgt 0,01 bis 20, bevorzugt 15 Gew. %, vor allem 0,1 bis 10 Gew. %, bevorzugt 0,5- 5 Gew. %, insbesondere 1- 5 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

30 Der oder die Alkohole sind bevorzugt ausgewählt aus einwertigen C₁₋₈- Alkoholen wie Ethanol, Propanol, Isopropanol; oder aus zweiwertigen Alkoholen wie Glykole z.B. Propylenglykol, 1,2-Oktandiol, 1,2- Hexandiol.

Die Menge an Alkohol(en) in den Zusammensetzungen beträgt 0,1 bis 15 Gew. %, vorzugsweise 1 bis 15 Gew. %, besonders bevorzugt 5- 15 Gew. %, insbesondere 5 bis 10 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

5 Bevorzugt ausgewählte wasserlösliche Wirkstoffe sind Aminosäuren, Peptide, Protein-Hydrolysate, Proteine, Saccharide, Oligosaccharide, Polysaccharide und Derivate hiervon, Hormone und Hormon- ähnliche Stoffe, Antioxidantien, Vitamine und Provitamine, AHA-Säuren, Feuchthalter wie NMF, Oxidationsmittel, pflanzliche Extrakten, Flavonoiden und pflanzliche Polyphenole oder Mischungen hiervon.

10 Bevorzugt ausgewählte fettlösliche Wirkstoffe sind Antioxidantien, Vitamine, Provitaminen, ungesättigte Fettsäuren, Ceramide oder Mischungen hiervon. Ggf. können auch Prostaglandine, insbesondere aber dermatologisch wirksame Mittel, ausgewählt aus Hormonen und Hormon- ähnlichen Stoffen, Antymikotika, Keratinolytika, Keratinoplastika, Narbenmittel, Gerbstoffen, Teeren, , Azelainsäure, Photocumarinen oder Mischungen hiervon.

15 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Mikro-Emulsion Proteine, ausgewählt aus nativem, modifizierten und / oder unmodifiziertem Hämoglobin, Myoglobin oder Mischungen hiervon, insbesondere nicht modifiziert, in einer Gesamtmenge von 0,1 bis 20 Gew. %, insbesondere 1 bis 15 Gew. %, vor allem 1 bis 10 Gew. % auf.

20 Hierbei ist es bevorzugt, wenn zusätzlich weiterhin Antioxidantien, Proteinstabilisatoren, Mono-, Oligo- und Polysaccharide, Kollagen, Feuchthalter, Aminosäuren oder Mischungen hiervon als Zusatzstoffe enthalten sind. Insbesondere sind, vor allem auch bei Hämoglobin / Myoglobin- haltigen Produkten, weiterhin
25 Antioxidantien, Glutathion, Superoxid-Dismutase, Melatonin, Flavonoide, Aminosäuren, ggf. weiterhin sowie Kollagen, Glukose , Aminosäuren und Feuchthalter, oder Mischungen hiervon vorhanden sind.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Mikro- Emulsion umfasst als Wirkstoffe unmodifiziertes Hämoglobin, Myoglobin oder Mischungen hiervon in einer
30 Menge von 1 bis 10 Gew. % insgesamt, sowie 1 bis 5 Gew. % Glukose, 0,01 bis 5 Gew. % der für Menschen natürlichen Aminosäuren.

Hierbei werden vor allem Emulsionen bevorzugt, die neben der Wasserphase 50 bis 90 Gew. % einer flüssigen Ölphase mit Ölen ausgewählt aus Isopropylmyristat,

Isopropylpalmytat, Isopropyloleat, Isooctylsterart, Isononylstearat aufweisen. Ferner bevorzugt sind Dialkylether, Fett-Alkohole mit 6 – 18 Kohlenstoffatomen oder Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter Alkancarbonsäuren. Hierunter sind besonders synthetische, halbsynthetische und natürliche Öle, z. B. Olivenöl, Mandelöl, Avocadoöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl sowie 0,1 bis 40 Gew %, vor allem 0,1 bis 30 oder auch 0,1 bis 20 Gew. % an Tensidmischung, ausgewählt aus der Gruppe der Sorbitan Ether, der Ethoxylierten Sorbitan Derivate geeignet.

Ferner können die Tenside vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Ethoxylierte Fettalkohole mit 8-18 Kohlenstoffatomen in geraden Ketten, der Glyceryl- Ether von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, ethoxylierte Glyceryl Ester, der ethoxylierten Alkylether, oder der Fettalkohol- (C16-C18)-Glukoside oder geeignete Mischungen der jeweiligen Tenside mit HLB-Wert < 8 als W/O- Tenside und als O/W- Tenside solche aus der Gruppe der Sorbitan Ether, der Ethoxylierten Sorbitan Derivate. Ferner können diese Tenside vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Ethoxylierte Fettalkohole mit 8-18 Kohlenstoffatomen in geraden Ketten, der Glyceryl- Ether von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, ethoxylierte Glyceryl Ester, der ethoxylierten Alkylether, oder der Fettalkohol- (C16-C18)-Glukoside oder geeigneten Mischungen der jeweiligen Tenside mit HLB-Wert >10, insbesondere zusammen mit 0,1 bis 8 Gew. % Phosphatidylcholin oder Phosphatidylcholinhaltigen Produkten wie z.B. NAT-8539 (Rhône-Poulenc) sowie 0,1 bis 5 Gew. % Ethanol, Isopropanol, 1,2-Octandiol oder Mischungen hiervon.

Es kann auch von Vorteil sein, wenn die o.g. Mikro- Emulsionen zusätzlich Wasser- und/oder Fettlösliche Vitamine/ Provitamine in einer Menge von 0,01-1,0 Gew. % enthält.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Emulsion als Wirkstoff oder als zusätzlichen Wirkstoff Pflanzenextrakte in einer Menge von 0,1 Gew. % bis 5, insbesondere bis 3,0 Gew. %, 0,1 bis 5,0 Gew. % etherische Öle, 0,1 bis 10 Gew. %, AHA-Säuren, 0,01 bis 0,3 Gew. % Hormone oder Hormonähnliche Stoffe, 0,1 bis 5 Gew. % essentielle Fettsäuren, Ceramide (0,1 bis 5 Gew. %) oder Mischungen hiervon auf.

Wie erwähnt kann die erfindungsgemäße Mikro- Emulsion topisch appliziert werden oder eine Mischung hiervon mit 1 bis 90, bevorzugt 10 bis 90 Gew. % einer Wasserphase

wird bereit, wobei die Zubereitung dann 1 bis 50 oder auch 5 bis 50, insbesondere 1 bis 40 Gew. % der Ölphase aufweist und eine W/O oder eine O/W- Mikroemulsion darstellt. Diese primären Mikro-Emulsionen können vor allem von 1 bis 30% Wasser oder wässrige Lösungen aufnehmen und dadurch bildet sich eine sekundäre W/O - Mikro-Emulsion mit in Wassertröpfchen eingeschlossenen Stoffen. Die Tröpfchen haben einen Durchmesser zwischen 50 und 400 nm.

Durch Verdünnung mit Wasser oder wässrigen Lösungen können die primären Mikro-Emulsionen sich in O/W- Mikro-Emulsionen konvertieren, die Öl-Tropfen (1-40%) mit einem Durchmesser von 40 bis 300 nm in eine kontinuierliche wässrige Phase (60-95%) haben.

Eine derartige Mischung kann insbesondere 26 bis 50 Gew. % Ölphase aufweisen und eine sekundäre W/O- Mikro-Emulsion darstellen oder 5 bis 25 Gew. % Ölphase haben und dann eine sekundäre O/W- Mikro- Emulsion darstellen.

Die erfindungsgemäßen Mikro- Emulsionen werden hergestellt, indem man die Ölphase, enthaltend das oder die Tenside, das oder die Emulgatoren, enthaltend den oder die Alkohole und ggf. darin vorhandene fettlösliche Wirkstoffe, mit einer Wasserphase, und ggf. den oder die wasserlöslichen Wirkstoffe, bei Temperaturen von 10 bis 30 ° C miteinander vermischt, und die so erhaltene primäre W/O- Mikro- Emulsion ggf. mit einer Wasserphase, die ggf. weitere wasserlösliche Wirkstoffe aufweisen kann, in eine sekundäre W/O- oder eine sekundäre O/W/- Mikro- Emulsion überführt.

Die erfindungsgemäßen Mikro- Emulsionen eignen sich insbesondere als kosmetische, dermatologische, pharmazeutische Zubereitungen zur topischen Behandlung einer allergisch, bakteriell, immunologisch, durch äußere Einflüsse beeinträchtigten, iritierten oder beschädigten und degenerierten Haut oder zur Pflege oder Behandlung von Haaren, wie z.B. zur Reinigung oder Konditionierung, letzteres z.B. bei trockenem, angegriffenem schwer kämmbarem Haar.

Ganz besonders können sie zur Behandlung von altersbedingt irritierter oder veränderter Haut eingesetzt werden. Hierzu sind vor allem die Zubereitungen, enthaltend Hämoglobin, Myoglobin oder Mischungen hiervon, vorteilhafter weise mit den oben beschriebenen weiteren Wirkstoffen, Zusatzstoffen, wie insbesondere Wasserstoffperoxid, geeignet.



116

Besonders ist auch die Behandlung von Neurodermitis, Akne und Psoriasis möglich. Auch kann das erfindungsgemäße Mittel gegen Entzündungen, auch bei Einsatz der Sauerstoffträger, eingesetzt werden.

Es hat sich gezeigt, dass mittels der erfindungsgemäßen Emulsion selbst die genannten
5 Wirksubstanzen bis zu den vitalen Zellen des Stratum germinativum penetrieren, insbesondere die erwähnten biologischen Sauerstoffträger, Glukose, und ggf. die weiterhin vorhandenen Wirk- und / oder Zusatzstoffe wie Feuchthalter, Vitamine, essentielle Fettsäuren und Lipide, Spurenelemente, Antioxidantien, Aminosäuren, weiterhin auch Peptide, Monosaccharide, Oligosaccharide und Polysaccharide,
10 Oligonukleotide, Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäße primäre und sekundäre W/O-Mikro-Emulsion weist somit in einer besonders bevorzugten Ausführungsform eine kontinuierliche Ölphase auf, die Tröpfchen der diskontinuierlichen Wasserphase enthält, die im Wesentlichen folgende Bestandteile aufweisen kann:

15 einen oder mehrere biologische Sauerstoffträger, ggf. in Verbindung mit einem oder mehreren Protein-Stabilisatoren; ein oder mehrere Antioxidantien; ein oder mehrere Vitamine und Provitamine; ein oder mehrere Mono-, Oligo und Polysaccharide und deren Derivate; ein oder mehrere Aminosäure, Peptide und Proteinhydrolysate; ein oder mehrere Proteine und Proteinderivate; ein oder mehrere
20 Hormone und hormonähnliche Substanzen; ein oder mehrere pflanzliche Extrakte; ein oder mehrere Diffusionsverstärker; ein oder mehrere Penetrationsförderer; ein oder mehrere anorganische Salze; ein oder mehrere Chelatbildner; ein oder mehrere oxidierende Stoffe (H_2O_2 , Hydroquinon); ein oder mehrere chemische Sauerstoffträger; ein oder mehrere wasserlösliche Wirkstoffe (Pharmazeutika, Dermatika).

25 Die Ölphase weist insbesondere die Tenside, den oder die Emulgatoren und Alkohole, Antioxidantien, Vitamine und Provitamine, essentielle Fettsäuren, Ceramide, Prostaglandine, etherische Öle, lipophile Wirkstoffe aus der Gruppe der Pharmaka, Dermatika auf.

Dabei sind die einzelnen Inhaltsstoffe in den oben angegebenen Mengen, insbesondere
30 den bevorzugten Anteilen vorhanden.

Erstaunlicherweise wurde gefunden, dass Hämoglobin oder Myoglobin eingebunden in die erfindungsgemäße Mikro-Emulsion schnell und tief in das Stratum corneum eindringen kann, und sich dort homogen verteilt (vgl. Anwendungsbeispiel). Hiermit

wird eine für in die Hornschicht eingebrachtes Hämoglobin erleichterte Diffusion von Sauerstoff bewirkt.

Für die optimale Wirkung der erleichterten Diffusion müssen Sauerstoff-Affinität und Sauerstoff-Kooperativität des Sauerstoffbinders (Hämoglobin, Myoglobin) günstig
 5 eingestellt werden. Ein Maß für die erstere ist der Halbsättigungsdruck (P_{50}), für letztere der HILLsche Index. Die Kooperativität muss möglichst groß sein, für Vollblut ist ihr Wert etwa 2,6.

Die Affinität dagegen muss einerseits so groß sein (d.h. der P_{50} wert so klein), dass der Sauerstoff aus der Luft noch gut aufgenommen ist, aber andererseits muss die Affinität
 10 so gering sein, dass der aufgenommene Sauerstoff auch leicht wieder an die Zellen des Hautepithels abgegeben werden kann. Hämoglobin wirkt erfindungsgemäß auf zweierlei Weise anti-oxidativ, nämlich, wie erläutert, durch Herabsetzen der Sauerstoff-Spannung und durch seine Katalase-Wirkung. Eine dritte Wirkung ist Entzündungshemmung und eine vierte der Lichtschutz.

15 Hinsichtlich der biologischen Sauerstoffträger ist es vor allem bei Hämoglobin von Vorteil, die Affinität chemisch zu modifizieren, dies kann aber auch durch nicht kovalent gebundene Effektoren geschehen, die der Zubereitung beigemischt werden. Eine chemische Modifizierung kann z. B. mit Pyridoxalphosphat erfolgen. Eine kovalente Modifizierung kann z.B. mit 2,3-Diphosphoglycerat oder künstlichen Effektoren wie
 20 Inositolhexaphosphat oder Mellitsäure, in 1-3facher, insbesondere etwa äquivalenter Menge, bezogen auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Myoglobin, erfolgen.

Gegebenenfalls kann eine weitere Stabilisation des biologischen Sauerstoffträgers bezüglich der Funktionsstruktur der Proteine erfolgen, denn die in der Emulsion vorhandenen Tenside könnten auch die Funktion der Sauerstoffbindung des
 25 Hämoglobins beeinflussen.

Besonders bevorzugt ist ein mit Kohlenmonoxid (CO) stabilisiertes Hämoglobin vom Menschen oder Rind, vorzugsweise jedoch Schweinehämoglobin. Die Herstellung eines solchen stabilisierten Hämoglobins ist in der DE 1 970 103.7 beschrieben (entsprechend US-Patent Nr. 5,985,332). Demnach kann Hämoglobin/Myoglobin durch Aquilibrierung
 30 mit CO vollständig in Carboxyhämoglobin/Myoglobin überführt werden, welches lagerstabil ist und vor der weiteren Anwendung nicht deligandisiert werden muss. Die Karbonylierung ist auch mit modifiziertem Hämoglobin möglich.

Die Aktivierung des Sauerstoffträgers kann dann durch lokale Begasung der Haut mit Sauerstoff, auf die die Emulsion aufgetragen worden ist.

Das Hämoglobin kann, wie erwähnt, in einer Mischung mit Myoglobin, insbesondere letzteres in Mengen von 0,1 bis 50 %, bezogen auf die Hämoglobin-Menge, vorliegen.

5 Bevorzugt wird Myoglobin mit Hämoglobin in Mengen von 50 bis 70% Hämoglobin und 50-30% Myoglobin, insbesondere 75 bis 90% Hämoglobin und 25 bis 10% Myoglobin eingesetzt. Die %-Angaben sind hierbei Masseanteile.

Als Hämoglobin kann insbesondere Humanhämoglobin, Schweinehämoglobin, welches bevorzugt ist, oder Rinderhämoglobin eingesetzt werden. Die Art des Myoglobins ist
10 ebenfalls wählbar, es kann von verschiedenen Tierarten gewonnen werden, wie z. B. vom Hund, vom Schaf, vom Pferd oder vom Wal.

Besonders bevorzugt wird nicht modifiziertes natives Hämoglobin und/ oder Myoglobin eingesetzt, welches insbesondere bevorzugt durch Karbonylierung gegen Oxidation geschützt sein kann, wobei die Sauerstoffträgerlösung einen nicht chemisch reaktiven
15 Effektor, wie erwähnt insbesondere 2,3-Diphosphoglycerat aufweist, in einer 1 bis 3 fachen, vorzugsweise äquivalenten Menge bezüglich des Hämoglobins/Hämoglobins/Myoglobins aufwies. Ferner kann zusätzlich oder alternativ auch mit Pyridoxal-Effektoren chemisch modifiziertes Hämoglobin eingesetzt werden. Dazu wird Hämoglobin mit den entsprechenden genannten Effektoren umgesetzt,
20 gegebenenfalls karbonyliert.

Ganz bevorzugt wird erfindungsgemäss desoxygeniertes, gegebenenfalls karbonyliertes nicht modifiziertes Human- oder insbesondere Schweinehämoglobin und entsprechendes desoxygeniertes, nicht modifiziertes Myoglobin vom Hund, oder Schaf, Pferd eingesetzt. Als geeignete Elektrolyte zusammen mit den Sauerstoffträger(n) können NaCl, KCl und
25 NaHCO₃, insbesondere in physiologischen Mengen vorliegen (in mM): NaCl 125; KCl 4,5; NaHCO₃ 20) vorliegen.

Alternativ kann als Modifikation Hämoglobin oder Myoglobin auch zur Stabilisierung mit Polyalkylenoxiden verknüpft sein, wie in den Patenten US B 4 179 337, US B 5 478 805, US B 5 386 014, US B 5 312 808 oder EP 0 206 448, EP 067 029 beschrieben.
30 Ferner kann der Sauerstoffträger auch polymerisiert oder polymerisiert und pegyliert, mit Effektoren umgesetzt und oder karbonyliert sein wie in DE A 100 31 740 (WO 02/00230), DE A 100 31 744, DE A 100 31 742 beschrieben. Der Inhalt dieser Schriften ist daher inkorporiert.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass man eine Hämoglobin oder Myoglobin enthaltende Mikro-Emulsion unmittelbar vor der Anwendung herstellen kann.

Erstaunlicherweise können hierbei verschiedene Haut-Tönungen erzielt werden (vgl. Anwendungsbeispiel).

5 Für die kosmetische und dermatologische Behandlung normaler, gealterter und degenerierter Haut können primäre Mikro-Emulsionen gemäß vorliegender Erfindung in Form fein-dispergierter Wassertropfen (0,1 - 40 %) mit einem Durchmesser von 30 bis 400 nm in eine kontinuierliche, Tenside- und Alkohol/ Emulgator enthaltende (1-40%), Öl-Phase (30-70%) hergestellt werden.

10 Diese primären Mikro-Emulsionen können von 1 bis 30% Wasser oder wässrigen Lösungen aufnehmen und dadurch bildet sich sekundäre W/O - Mikro-Emulsion mit in Wassertröpfchen eingeschlossenen Stoffen. Die Tröpfchen haben einen Durchmesser zwischen 50 und 400 nm.

Durch Verdünnung mit Wasser oder wässrigen Lösungen können die primären Mikro-
15 Emulsionen sich in O/W- Mikro-Emulsionen konvertieren, die Öl-Tropfen (1-40%) mit einem Durchmesser von 40 bis 300 nm in eine kontinuierliche wässrige Phase (60-95%) haben??.

Sowohl die primären als auch die sekundären Emulsionen können sehr schnell und tief in das Stratum corneum der Haut eindringen, wobei W/O- Mikro-Emulsionen als flüssig bis
20 Flüssiggele oder Gele vorliegen und die O/W- Mikro-Emulsionen flüssig und versprühbar vorliegen.

Dabei liegt keine systemische Wirkung vor, wie anhand eines Insulin- Tests ermittelt werden konnte. An 2 Versuchspersonen wurde eine Mikro- Emulsion gemäß folgendem Beispiel 1, Tabelle 1, Produkt 1 , enthaltend Insulin in üblichen Mengen, appliziert. Eine
25 Bestimmung des Blutglukosespiegels nach 3 Stunden ergab keinen Abfall.

Im folgenden werden die einzelnen Bestandteile der erfindungsgemäßen Mikro-Emulsion näher beschrieben:

30 1. Öle

Die Ölphasen der erfindungsgemäßen Mikro-Emulsionen werden vorteilhaft ausgewählt aus folgenden Substanzen:

a.) Ester aus C₉₋₁₈ Alkancarbonsäuren und C₃₋₃₀- Alkoholen wie insbesondere

a.) Ester aus C₉₋₁₈ Alkancarbonsäuren und C₃₋₃₀- Alkoholen wie insbesondere

Isopropylmiristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisonanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Ethyleat, Oleyl-oleat, Oleyl-oleat, Erucyleat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester.

Bevorzugt wird die Ölphase gewählt aus pharmazeutisch verträglichen Ölen wie Isopropylmiristat, Ethyleat, Isopropylpalmitat, Isopropyleat, Oleyl-oleat, Isooctylstearat.

- 10 b.) Gesättigte, ungesättigte langkettige Fettsäuren tierischer und pflanzlicher Herkunft, insbesondere Olein-, Palmytin- oder Ölsäure, oder Folsäure und deren Derivate, Extrakte oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft, z.B. Nachtkerzenöl, Borretschöl oder Johannisbeerkernöl, Besonders sind auch Nachtkerzenöl, Borretschöl, γ -Linolensäure;

- 15 c.) Dialkylether, der Gruppe der Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, insbesondere Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12 bis 18 C-Atomen. Besonders bevorzugt sind synthetische, halbsynthetische und natürliche Öle, z.B. Olivenöl, Mandelöl, Avocadoöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Palmöl, Kokosöl, 20 Palmkernöl und dergleichen mehr.

Ferner bevorzugt sind die pharmazeutisch verträglichen Öle 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisonanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid. Dicaprylether.

- d.) Schwerflüchtige Kohlenwasserstoffe, insbesondere Paraffinöl, Squalen und Squalan.

- 25 e.) Fettalkohole mit 6 -18 Kohlenstoffatomen in geraden Ketten wie z. B. Lauryl-, Palmitin-, Myristin-, Arachidon. Linolen- und Linolalkohol.

Besonders bevorzugte Öle sind neben den bereits erwähnten auch Isopropylmiristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat. Isopropyleat, Olivenöl, Mandelöl, Avocadoöl, 30 Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether, Squalan oder Mischungen hiervon.

Darüber hinaus sind auch Mischungen einzelner Öle sowohl aus einzelnen Gruppen wie auch aus verschiedenen Gruppen möglich.

2. O/W und W/O- Tenside

Die Tenside sind bevorzugt ausgewählt aus nichtionischen Substanzen. Aus diesen Gruppen gibt es sowohl O/W- als auch W/O.- Tenside. Erstere sind u. a. gekennzeichnet durch einen HLB-Wert ≥ 8 , letztere weisen üblicherweise einen HLB- Wert von ≤ 8 auf.

5 Bevorzugt werden Tenside mit einem HLB- Wert von 2 bis 6 zusammen mit solchen mit einem HLB- Wert von 12 bis 20 eingesetzt.

a.) Sorbitan Derivate, insbesondere Sorbitanmonolaurat und Sorbitantrioleat.

10 b.) Ethoxylierte Sorbitan Derivate, wie vor allem Polyethylenglycol(20)- Sorbitanmonolaurat, Poliethylenglycol(20) sorbitanmonostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonooleat.

c.) Glyceryl Ether von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren wie z. B. mono-, di-, tri- Glycerin und Polyglyceryl- Derivate, einschließlich Polyglyceryl Diisostearate, Polyglyceryl-2-Oleylether, Polyglyceryl-6-distarat, Polyglyceryl-4-oleylether.

15 d.) Ethoxylierte Glyceryl Ester wie ethoxylierte Triglyceride, z. B. Polyethylenglycol(20)- Glyceryltristearat ;
Unter den Glyceriden sind Di –und Triglyceride/ Derivate hiervon bevorzugt.

f.) Ethoxylierten Alkylether, insbesondere Polyethylenglykoldodecylether (Brij30), Polyethylenglykol-hexadecylether (Brij52).

20 g.) Fettalkohol- (C16-C18)-Glukoside wie Sucrose-Stearat, Sucrose-palmitat, Plantacare 1200 UP und Plantacare 2000 UP

h.) Ethoxylierte Fettalkohole mit 8-18 Kohlenstoffatomen in geraden Ketten, insbesondere (Polyethylenglycol(2) stearylether (Steareth-2), von Steareth13 bis Steareth-20, von Oleth-3 bis Oleth-15., von Cetech13 bis Cetech-20, von Cetareth 25 12 bis Cetareth-30 (INCI).

Die Menge der nichtionischen Tenside (eine oder Mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 10 bis 50 Gew. %, besonders bevorzugt 10- 55 Gew. %, insbesondere 10- 40 Gew. %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

30 3. Emulgatoren

a.) Phospholipide, insbesondere Lecithin aus Pflanzen (Soja, Raps, Baumwollsesamen) und Eigelb; Phosphatidylcholin aus Soja und Eigelb oder Mischungen hiervon wie NAT 8539); Phosphatidylethanolamin; Phosphatidylserin, Phosphatidylinosit aus Soja,

Raps, Baumwollsaamen, hydroxyliertes Lecithin, Gemische aus Phosphatidylcholin und Lecithin in variablen Anteilen wie z. B. NAT 8539 oder ähnliche.

Insbesondere bevorzugt sind Lecithin aus Soja und Eigelb, z.B. unter Handelsbezeichnungen Epikuron 135, Epikuron 170, Epikuron 200, Epikuron 200 SH (Lukas Meyer), Phospholipon 25, NAT-8539 (Nattermann).

b.) Cholesterin und Cholesterin-Derivate wie beispielsweise ethoxyliertes Cholesterin wie Polyethylenglycol(10)- Sojasterol verwendet werden.

4. Alkohole

a.) einwertige C₁₋₈- Alkohole wie Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol;

b.) Glykole wie Propylenglykol, 1,2-Oktandiol, 1,2- Hexandiol;

Insbesondere bevorzugt sind Ethanol, Propanol, 1,2 Octandiol , Propylenglykol.

5. Wirkstoffe

1. Fettlösliche Wirkstoffe

a.) Fettlösliche Vitamine wie Vitamin A und den Derivaten, Vitamin C und Derivaten, Vitamin E und Derivate. Insbesondere bevorzugt sind Tocopherol-Acetat, Ascorbinsäure-Palmitat;

b.) Antioxidantien wie Carotinoide, Carotine (z.B. α - und β -Carotine und deren Derivate), α -Tocopherol und Derivaten, Ascorbinsäure Palmitat.

c.) Ätherische Öle, insbesondere Terpene (Mono-, Sesquiterpene, Diterpene): Citrusöl, Pinie, Kamille; Alkohole (Monoterpenole, Sesquiterpenole, Diterpenole): Ravensara, Ysop, Niaouli; Aldehyde: Melisse, Eucalyptus; Ketone (Monoterpenketone, Sesqui- und Diterpenketone): Scharfgabe, Thuja, sowie Ester (Monoterpenester): Lavendelöl, Ylang Ylang; Phenole: Thymian; Phenylether: Anis, Nelke; Oxide: (Cineol); Lactone: Patchouli, Weihrauch und Kumarine.

Ganz besonders bevorzugt sind Nelkenöl, Thymianöl, Minzöl, Citrusöl, Pinie, Lavendelöl, Ylang Ylang, Kamille, Ravensara, Ysop, Niaouli, Anis, Patchouli, Weihrauch, Scharfgabe, Thuja, Birkenöl, Melisse, Eucalyptus.

Fernner werden die ätherischen Ölen bevorzugt ausgewählt aus Citrusöl, Pinie, Kamille, Ravensara, Ysop, Niaouli, Melisse, Eucalyptus, Schafgarbe, Thuja, Lavendelöl, Ylang Ylang, Teebaumöl.

Die Menge der ätherischen Öle (eine oder Mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew. %, besonders bevorzugt 0,5- 5 Gew. %, insbesondere 1- 5 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

d.) Essentielle Fettsäuren, insbesondere Linol- und γ -Linolensäuren, oder essentielle fettsäurehaltige Öle. Besonders bevorzugt γ -Linolensäure, Borretschöl, Nachtkerzenöl.

e.) Ceramide wie Ceramid I, Ceramid III

2. Wasserlösliche Wirkstoffe

10 a) Antioxidanten wie Hydroxy- und Dihydroxybenzoate, Hippurate, Salicylate, Cystein und Derivate hiervon, Glutathion, Vitamin C und dessen Derivate(z.B. Mg – Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Vitamin H, Superoxid-Dismutase, Katalase; Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Thryoin) und deren Derivate, Imidazole, Thiolen (Glutathion, Thioiredoxyn, Cystein, Cystamin und deren Derivate),
15 Flavonoide, Melatonin, Vitamin E und dessen Derivate.

Insbesondere bevorzugt sind Ascorbylacetat, Superoxid-Dismutase, Cystein und Glutathion.

b.) Vitamine und Provitamine wie z. B. Vitamin B-Komplex, Vitamin C und Derivate, Vitamin H und Derivate, Biotin, Pantothersäure, Pantenol.

20 c.) Saccharide und Oligosaccharide wie z. B. Glukose, Fructose, Mannose, Mannitol, Inosit, N-Acetyl-D-Glukosamin, D-Glukosamin, Chito-Oligosaccharide, Raffinose, Trehalose.

Besonders bevorzugt sind Saccharide und Oligosaccharide, insbesondere Glukose, D-Glukosamin, , N-Acetyl-D-Glukosamin, Chito-Oligosaccharide, Trehalose.

25 d.) Polysaccharide wie Chitosan, Hyaluronsäure, Heparin, Dextran, Zellulose Ester, Alginsäure.

Besonders bevorzugt sind hier Chitosan, Hyaluronsäure.

e.) Proteine und Proteinderivate wie z. B. Hämoglobin, Myoglobin, Kollagen, Fibrin, Elastin. Besonders bevorzugt ist hier neben den Sauerstoffträgern Kollagen.

30 f.) Hormone und hormonähnliche Substanzen wie z. B. Hydrocortison und dessen Derivate, Melatonin, Glycyrrhithinsäure und deren Derivate, sowie andere pflanzliche

Hormone. Insbesondere bevorzugt sind hier Melatonin, Glycyrrhithinsäure und Derivate.

g.) Pflanzliche Extrakte (Extrakte selbst oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft) werden vorteilhaft ausgewählt aus Meristeme-Extrakt, Aloe Vera, Echinacea, Hamamelis Extrakt, Spargelextrakt, Niembaum, Rosskastanie, Arnika, Ringelblume.

Besonders bevorzugt sind Meristeme-Extrakt, Aloe Vera, Echinacea, Efeu, Brennessel, Kamille, Schachtelhalm.

h.) Aminosäuren, Peptide und Protein-Hydrolysate, wie alle für Säugetiere, insbesondere Menschen geeignete natürliche Aminosäuren, Protein-Hydrolysate, z.B. Seideprotein Hydrolysat, Hefehydrolysat, Weizen-Proteinhydrolysat. Hier sind besonders bevorzugt die natürlichen Aminosäuren, Peptide und Proteinhydrolysate wie Seidenproteinhydrolysat, Hefehydrolysat.

i.) Chemische Sauerstoffträger, wie organische und anorganische Peroxyde, z.B. Wasserstoffperoxid, Benzoylperoxid. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

k.) Feuchthalte-Substanzen wie die sog. NMF(aktoren), insbesondere Glycerin, Ectoine, Sorbitol, Pyrrolidoncarbonsäure, Harnstoff, Allantoin, Glukosamin, Trehalose, Chito-Oligosaccharide, Carbonsäure, Hydroxycarbonsäure und Dicarbonsäure, als auch Polysaccharide - Hyaluronsäure, Chitosan, Aloe Vera-Extrakt. Bevorzugt werden Glycerin, Harnstoff, Sorbitol, Allantoin, Pyrrolidoncarbonsäure, Milchsäure, Hyaluronsäure, Chitosan, Extrakt Aloe Vera, Chitooligosaccharide gewählt..

Die Menge solcher Wirkstoffe(eine oder mehrere Verbindungen) in der Zubereitung beträgt vorzugsweise 0,01 bis 15 Gew. %, besonders bevorzugt 0,5-10 Gew. %, insbesondere 1-5 Gew. % auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bezogen.

6. Zusatzstoffe

Die erfindungsgemäßen Mikro- Emulsionen können auch einen oder mehrere der folgenden Zusatzstoffe aufweisen. Dabei hat sich gezeigt, dass z. B. Elektrolyten keinen Einfluß auf die Emulsion ausüben wie im Stand der Technik berichtet, nämlich die Hydrophile-Lipophile-Balance der Tenside nicht beeinflussen.

a.) Elektrolyte, insbesondere eines oder mehrere Salze mit folgenden Anionen: Chlorid, Sulfat, Karbonat, Phosphat. Auch auf organischen Anionen basierende Elektrolyte

können vorteilhaft verwendet werden, beispielsweise Laktate, Acetate, Benzoate, Salizilate, Propionate, Tartrate, Citrate und andere mehr.

Als Kationen der Salze werden bevorzugt Ammonium,- Alkylammonium,- AlkaliMetall,- Erdalkalimetall,- Magnesium,- Eisen,- und Zinkionen verwendet

5 Besonders bevorzugt sind Kaliumchlorid, Kochsalz, Magnesiumsulfat, Zinksulfat und Mischungen daraus. Ebenfalls vorteilhaft sind Salzmischungen wie sie im natürlichen Salz vom Toten Meer auftreten in Mengen von 0,1 bis 2,0%.

b.) Chelatierende Stoffe (Ethylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Deferoxamin, Histidin). Bevorzugt ist hier Ethylendiamintetraessigsäure

10 c.) Chemische und natürliche Bleichmittel, z.B. Hydrochinone, Kojaksäure, Arbutin, Azelaänsäure, Zitronen- und Gurkensaft. Hierbei sind besonders, Arbutin, Azelaänsäure oder auch Hydrochinon bevorzugt..

d.) Chemische und natürliche Bräunungsmittel wie Walnussschalenextrakt, Alloxan, 1,3-Dihydroxypropan-2-on.

15 e.) Konservierungsstoffe wie Salizilate, Benzoate, Parabene , wobei Salizylsäure und Phenylethanol besonders bevorzugt sind.

f.) Diffusionsverstärker wie Menthol und andere aus der Gruppe, Pinen, Thymol, Campher, Koffein, Diethylenglykol-Ester, z.B. Diethylenglykol-monoethylester, Diethylenglykol, Cineol, Menthol, Propylenglykol, Butylenglykol, Polyethylenglykol von 4 bis 250 Ethylenglykol-Gruppen, Diethylenglykol Ester, z.B. Diethylenglykolmonoethylester, D, Oleinsäure, , Salizylsäure, α -Hydroxysäuren. Vorteilhaft werden die Diffusionsverstärker gewählt aus der Gruppe Menthol und Diethylenglykolmonoethylester.

g.) Penetrationsverstärker wie Harnstoff, Ethanol, Dimethylsilfoxid ,Cystein.
25 Die Zusatzstoffe liegen je nach chemischer Beschaffenheit zunächst in der Wasser – oder in der Ölphase vor.

Die Menge an Zusatzstoffen beträgt bevorzugt 0,1 Gew. % bis 10 Gew. %

Es ist gegebenenfalls möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zubereitungen als
30 Grundlage für pharmazeutische Formulierungen zu verwenden. Die Übergänge zwischen reinen Kosmetika und reinem Pharmaka sind dabei fließend. Als pharmazeutische Wirkstoffe sind erfindungsgemäß grundsätzlich alle Wirkstoffklassen wie wasserlösliche und fettlösliche, geeignet, wobei lipophile Wirkstoffe bevorzugt sind. Beispiele hierfür

sind: Antihistaminika, Antiphogistika, Antibiotika, Antimykotika, Virostatika, die Durchblutung fördernde Wirkstoffe, Keratolytika, Keratoplastika, Hormone, Steroide, Vitamine u.a.

Es ist vorteilhaft, den Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung weitere anti-irritative oder anti-entzündliche Wirkstoffe zuzugeben, insbesondere Bisabolol und/oder Panthenol, Glycyrrhetinsäure und deren Derivate, Hydrocortison-17-Valerat und deren Derivate.

Medizinische topische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration.

10

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Emulsionen werden hergestellt, indem die Tenside, Alkohol, Emulgator, ggf. Zusatzstoffe gemischt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit der Ölphase vereinigt werden. Anschließend werden bei gleicher Temperatur unter Rühren die Wasserphase, enthaltend ggf. wasserlösliche Wirkstoffe und / oder Zusatzstoffe, hinzugegeben und solange gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die Partikel (Mizellen-)- Größe beträgt 50 bis 400, insbesondere 20 bis 300 nm.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden. Alle %-Angaben sind Gewichtprozent (W/W).

Beispiel 1 Primäre W/O-Typ Mikroemulsion.

25

Tabelle 1

	1	2	3	4	5	6
Wasser	10,0	5,0	10	11,0	11,0	9,7
Tween 80 (O/W)	22,7	22,7	26,0	25,0	25,0	22,0
Polyglycerin-2-Oleat					10	
Span 80	11,4	11,4	8,0	9,0		11,0

Ethanol, 96%	4,5					3,0
Phosphatidylcholin	1,42	1,5				
1,8-Octandiol					10,0	
NAT-8539 (Rhone-Poulenc)			2,0	3,0		2,0
Propanol		5,0		3,0		
Ethyloleat		50,0				
Isopropylmyristat (IPM)	50,0		50,0			52,0
Myritol-318				44,0	44,0	
Diethylenglykolmonoethylether		4,0	4,0			
DMSO				5,0		
Wasserstoffperoxyd, 33 %-ige						0,3

Beispiel 2 Primäre W/O- Mikroemulsion mit Naturölen oder deren Gemischen

5 Tabelle 2

	1	2	3	4	5
Wasser	10,0	5,0	10	11,0	11,0
Mandelöl/IPM (30/70)	49,0				
Olivenöl/Ethyloleat (30/70)		48,0			
Jojobaöl/Myritol (30/70)			50,0		
Mandelöl/Avocadoöl/IPM (15/15/70)				50,0	45,0
Tween 80	23,0	22,0	25,0	22,0	33,0
Span 80	11,5	11,4	8,0	9,0	11,0
Ethanol, 96%	5,0				
Phosphatidylcholin	1,5			2,0	
NAT-8539 (Rhone-Polenc)		4,0	3,0		

Beispiel 3 Primäre W/O- Mikroemulsion mit etherischen Ölen

Die W/O-Mikroemulsionen wurden wie in Beispiel 1, Formulierung Nr. 1 (Tabelle 1) und Formulierung Nr. 2 (Tabelle 2) hergestellt, wobei anstatt IPM Öl-Mischungen aus etherischen Ölen (10%) in IPM, Ethyloleat oder ihre Mischungen mit Naturölen genommen. Es wurden die folgenden etherischen Öle, separat oder als beliebigen

5 Mischungen eingesetzt:

Citrusöl, Pinie, Lavendelöl, Ylang Ylang, Kamille, Ravensara, Ysop, Niaouli, Anis, Nelke, Thymian, Patchuli, Weirauch, Scharfgabe, Thuja, Melisse, Eucaliptus, Rosa Rubignose, Innophyllum callophyllum, als auch 1,4- Cineol Menthol und Limonen

10 **Beispiel 4 Sekundäre O/W- Mikroemulsion mit etherischen Ölen**

Ein Teil der die etherischen Öle enthaltenden primären W/O –Mikroemulsion aus Beispiel 3 wurden mit 5 Teilen Wasser oder wässrigen Lösungen gemischt. Dadurch wurde eine klare opacke O/W-Mikroemulsion mit Partikelgröße von 100 bis 200 nm erhalten.

15

Beispiel 5 Primäre W/O-Mikroemulsion mit ungesättigen Fettsäuren

Die W/O-Mikroemulsionen wurden wie in Beispiel 1 Nr. 1 (Tabelle 1) und Nr. 1 (Tabelle 2) hergestellt, wobei anstelle IPM Öl-Mischungen aus ungesättigen Fettsäuren (10%) in IPM oder Ethyloleat genommen. Es wurden folgenden ungesättigen Fettsäuren, separat oder als beliebige Mischungen eingesetzt wurden, nämlich Linol- und Linolensäure, Boretschöl, Hagebutteöl.

20

Beispiel 6. W/O- Mikroemulsion mit fettlöslichen Vitaminen und Provitaminen

Folgende Vitamine wurden separat oder als Mischungen in einem Öl, bzw. IPM, Myritol, Ethyloleat in Konzentrationen von 0,01 bis 10 % gelöst. Die primäre W/O-Mikroemulsionen wurden durch Zugabe der Tenside/Emulgator/Alkohol -Lösung und anschließend Wasser oder wässrige Lösungen , so wie es im Beispiel 1 (Nr. 1 bis 5) beschrieben gemischt. Die Partikelgröße der W/O-Mikro-Emulsion liegt im Bereich von 50 bis 100 nm.

25

30

Beispiel 7 O/W- Mikroemulsion mit fettlöslichen Vitamine und Provitaminen

Ein Teil der primären Mikroemulsion gemäß Beispiel 5 wurde mit 5 Teilen Wasser oder wässrige Lösungen gemischt. Dadurch wurde eine klare opacke O/W- Mikroemulsions-Lösung mit einer Partikelgröße von 100 - 200 nm erhalten.

5 Beispiel 7. Hämoglobin-haltigen W/O-Mikro-Emulsion

Hämoglobin Vorbereitung: Antioxidantien: L-Cystein und N-AC-Cystein, (0,1-0,03%), Glukose (1,0 %), Konservierungsmittel: Salizilat Na (K) (0.25%).

Die Hb-Lösung wurde mit CO-Gas im laufe 30 Minuten begast, so das Hb-CO-Gehalt mehr als 98% von gesamten Hb beträgt.

Die Zusammensetzungen wie in Tabelle 3 angegeben wurden durch Mischung der Bestandteile der primären W/O-Mikroemulsion (Basis-ME) gemäß Beispiel 1, Tabelle 1, Nr.1, Nr.2 und 6) und der o.g. Hämoglobin- Lösung bei Raumtemperatur unter vorsichtigem Rühren bis zur Entstehung einer W/O-Mikroemulsion als ein klares Gel oder eine O/W-Mikroemulsion als Lösung mit einer Partikelgröße von 200 bis 300 nm hergestellt.

Tabelle 3

	1	2	3	4	5
Basis ME Nr.1	6,0			6,0	1,0
Basis ME Nr.2		6,0			
Basis ME Nr.6			6,0		
Hämoglobin Lösung, 30%	3,0				
Hämoglobin Lösung, 25 %		3,0			5,0
Hämoglobin Lösung, 10 %			3,0		
Hämoglobin- Lösung 5 %				3,0	
Produktform	Transparentes Gel	Transparentes Gel	ransparentes Gel	Transparentes Gel	Lösung

Beispiel 9. W/O ME zur Hautbehandlung mit NMF(wasserbindende Stoffe), Vitaminen und kosmetischen Zusatzstoffen

- 5 Die Zusammensetzungen wurden durch Kombination von primären W/O- Mikro-Emulsion wie beschrieben und einer NMF-Lösung unter vorsichtigem Rühren bei Raumtemperatur bis zu Entstehung einer klaren W/O-Mikro-Emulsion mit Partikelgröße von 50 bis 300 nm hergestellt. Als Wirkstoffe wurden eingesetzt:
- 10 Sorbitol (0,5-5,0 %), Allantoin (0,2-0,5), Glycerin (0,5-10,0), PCA-Na (0,5-5,0), Harnstoff (0,5-20,0), Aminosäuren, bzw. Proteinhydrolysate (Seide Protein, Weizenkeim Protein, Heffe) (0,1-5,0), Oligocaccharide (Trehalose, Chitooligosaccharide,) (0,1-5,0), wasserlösliche Vitamine und Modifikaten (Vitamin C, Vitamin H, (0,01-0,5), sowie als Zusatz anorganische Salze.

15 Tabelle 4

	1	2	3	4
Basis ME Nr. 2 (Tabelle 1)	60,0		60,0	
Basis ME Nr. 4 (Tabelle 1)		60,0		60,0
Wasser	20,8	25,75	24,6	24,8
Sorbitol	1,0	1,0	1,0	1,0
Allantoin	0,15	0,15	0,1	
Pyrrolidoncarbonsäure Na-Saltz	1,0	1,0	0,5	1,0
Chitooligosaccharide	0,3		1,0	1,0
Harnstoff	1,5	1,0	1,5	1,0
Glycerin		0,8		
Aloe Vera, 100%	0,1		0,3	0,3
Ascorbinsäure Na			0,01	
Biotin				0,5

Seidenprotein Hydrolysat	0,2		0,5	0,3
Hydrolysierte Kollagen (Crotein D)		0,3		0,3
Hyaluronsäure		0,01		
NaCl	0,1		0,1	

Beispiel 10. O/W- Mikro-Emulsion für Hautbehandlung mit NMF(wasserbindende Stoffe), Vitaminen und kosmetische Zusatzstoffen

- 5 Ein Teil der primären W/O- Mikroemulsion aus Beispiel 9 (Nr. 1) wurde mit 5 Teilen Wasser oder einer wässrigen Lösung gemischt. Dadurch wurde eine klare opake ME-Lösung mit einer Partikelgröße von 100 bis 200 nm erhalten.

Beispiel 11. Pflanzliche und (oder) mikrobiologische Extrakte enthaltende W/O-Mikro-Emulsion

- 10 Folgende wässrigen oder alkoholischen Extrakte oder deren Mischungen, nämlich: Aloe Vera, Sonnenhut (Echinacea), Grüner Tee, Hammamelis Extrakt, Meristeme Extrakt, Niembaum, Polyplant ME (Polygon Chemie,CH) separat oder als Mischungen wurden als wässrige-Phase genommen und wurden mit einer Öl-Phase gemischt (wie Nr. 15 1 bis Nr. 5, Tabelle 4).

Beispiel 12. Herstellung einer pflanzliche und (oder) mikrobiologische Extrakte enthaltenden O/W-Mikro-Emulsion

- 20 Ein Teil der primären W/O- Mikroemulsion Tabelle 1 (Nr. 1 aus Beispiel 1) wurde mit 5 Teilen pflanzlichen Extrakten aus Beispiel 10 gemischt. Dadurch wurde eine klare opacke MikroEmulsion-Lösung mit einer Particelgröße von 100 bis 200 nm erhalten.

Beispiel 13. W/O-Mikroemulsion mit Polysacchariden und Oligosacchariden

- 25 Oligosaccharide (Trehalose, Chitooligosaccharide, Polysaccharide (Hyaluronsäure, Chitosan, Xanthan, Aloe Vera,) wurden als wässrige Phase genommen und wie in Beispiel 11 zu einer ME formuliert.

Beispiel 14. O/W-Mikroemulsion mit Polysacchariden und Oligosacchariden

Ein Teil der primären W/O- Mikroemulsion aus Beispiel 13 wurde mit 5 Teilen Wasser oder wässriger Lösung gemischt. Dadurch wurde eine klare opacke Mikro-Emulsion-Lösung mit einer Partikelgröße von 100 bis 200 nm erhalten.

5

Beispiel 15. W/O -Mikroemulsion zur Selbstbräunung

Die Zusammensetzung wurden durch Kombination von zwei Teilen der primären Mikro-Emulsion (Beispiel 1, Tabelle 1, Nr 1) und einem Teil einer 5%-igen wässrigen Lösung von 1,3- Dihydroxypropan-2-on hergestellt.

10

Beispiel 16. W/O Mikroemulsion zur Depigmentierung

Hier wurden folgende Stoffe inkorporiert in eine Basis Mikro-Emulsion Beispiel 1, Tabelle 1, Nr 1 bis 5: Hydroquinone und Derivate, Azelainsäure, 4-Isopropylcatechol, Naturstoffen wie Ascorbinsäure reiche Pflanzen (Petersilie, Zitronensaft, Hagebutten, Schwertlilien).

15

Beispiel 17 W/O -Mikroemulsion mit Superoxiddismutase und Katalase

In eine Basis Mikro-Emulsion gemäß Beispiel Beispiel 8, Tabelle 3 Nr. 1 bis 5 anstatt Hämoglobin-Lösung wurde Superoxiddismutase SOD- Rekombinante Human Superoxiddismutase aus Hefe (Resbio Ltd, Russland), Katalase oder Hämoglobin/Superoxiddismutase und Hämoglobin/ Katalase inkorporiert. Die Menge von Katalase und Superoxiddismutase betrag von 0,01 bis 0,3 %.

20

Beispiel 18. W/O-Mikroemulsion mit Antioxidantien.

In eine Mikroemulsion gemäß Beispiel Tabelle 1, Nr 1 bis 5 wurde in die wässrige Phase Melatonin Ascorbinsäure Cystein und N-Acetyl-Cystein eingearbeitet.

25

?

Beispiel 19 Dermatologisch-medizinische W/O und O/W Mikroemulsionen

Zwei Teilen der primären Mikroemulsion gemäß Beispiel 1 , Nr.1 bis 5 wurden mit einem Teil Wirkstoffhaltende wässrige Lösungen (Tabelle 5)) gemischt. Dadurch wurde eine klare opacke W/O- Mikroemulsion mit einer Partikelgröße von 100 - 300 nm erhalten.

30

Tabelle 5

Basis ME	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Anwendung
Beispiel 1 Nr.1 bis 5	Glycerrhytinsäure Zn-Saltz	Melatonin	Akne
Beispiel 5.	Glycerrhytinsäure,	Borretschöl	Neurodermitis
Beispiel 1 Nr. 1 bis 5	Harnstoff	Totes Meer Salz	Neurodermitis
Beispiel 1, Nr. 1 bis 5	Dihydroxyaceton		Vitiligo

5 **Beispiel 20** Nachweis der Eindringtiefe von Mikroemulsionen in die Haut

- Die Eindringtiefe erfindungsgemäßer Mikroemulsionen wurde im Rahmen eines Schälverfahrens an einer Modell-Haut bestimmt. Schweine-Ohren wurden ohne Hautverletzungen sofort nach der Schlachtung aus einem Schlachthof abgeholt. Die
- 10 Ohren wurden gründlich mit milder Seife abgewaschen. Danach folgte eine milde Schälung mit 2 %-iger Glukolsäure im Laufe von 15 Minuten. Anschließend wurde die Haut mit 2%-ger Natrium- Hydrokarbonat- Lösung neutralisiert und mit Wasser abgespült. Währenddessen wurden die Ohren bei 35 °C temperiert.
- Folgende Mikroemulsionen wurden auf die Hautoberfläche der Ohren aufgetragen und
- 15 etwa 1 bis 2 Minuten in die Haut einmassiert:
1. Hämoglobin- haltige ME gemäß Beispiel 8, Nr. 3
 2. NMF- haltige W/O- ME gemäß? Beispiel 9 Nr.1
 3. NMF- haltige O/W- ME gemäß Beispiel 10
 4. Kontrolle ME gemäß Beispiel , Nr. 1.
- 20 Danach ließ man sie bei 35 °C etwa 30 Minuten einwirken. Anschließend wurden die Reste der Mikroemulsion mit milder Seife abgewaschen und die Haut abgetrocknet.

Für die Schälung wurden 15 Tesafilmstreifen (Tesafilm, Beiersdorf) auf eine Größe von 1,5 cm * 1,5 cm geschnitten und ausgewogen. Die auf dem Schweine-Ohr ausgewählten Untersuchungsfelder von 2 cm * 2 cm wurden nacheinander mit den vorbereiteten Tesafilm-Streifen beklebt und danach abgezogen. Die Streifen wurden erneut gewogen. Die abgetragene Menge von Keratinocyten des Stratum corneums ermittelte man als Differenz zwischen den Streifen-Gewichten vor und nach der Abtragung. Das kumulative Gewicht von abgetragenen Keratinocyten wurde gegen die Abtragungsschritte in ein Diagramm aufgetragen (Fig.1).

Wie hieraus ersichtlich ist, erfolgt mit der erfindungsgemäßen Mikro-Emulsion als solcher eine erhebliches Eindringen in die tieferen Hautschichten, so dass Wirkstoffe besser und effektiver agieren können.

Im folgenden Beispiel 21 ist der Nachweis der Wirksamkeit von erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffen aufgezeigt.

Beispiel 21. Nachweis der erleichterten Sauerstoff-Diffusion in die Haut mittels Hämoglobinhaltiger W/O-Mikroemulsion.

Der Nachweis der erleichterten Sauerstoff-Diffusion in die Haut wurde am menschlichen Unterarm durchgeführt. Zuerst wurde der Unterarm mit milder Seife gereinigt. Darauf folgt eine leichte Schälung entweder mit 2%-iger Glykolsäure oder mehrmals mit Tesafilmstreifen (s.o.).

Die Hämoglobinhaltige W/O Mikroemulsionen (Nr. 3 und Nr.5, Beispiel 8) wurden auf die vorbereitete Hautoberfläche eingetragen und leicht einmassiert und für 15 Minuten einwirken gelassen. Als Kontrolle wurde eine primäre W/O-Mikroemulsion (Beispiel 1, Nr. 1, Tabelle1) verwendet. Danach wurde die Haut abgewaschen und abgetrocknet. An der Messstelle wurde eine Silikon-Membran aufgeklebt, die als Messschicht RuCl Hexahydrat- enthält. Die Fluoreszenzabnahme an der Membran wurde nach Verfahren (M.Stükcer, P.Altmeyer at al The Transepidermal Oxygen Flux from the Environment is in Ballance with the Capillary Oxygen Supply //J. Investigative Dermatology 2000, Vol. 114, NO 3, p.533-540) im Laufe von 90 Minuten kontinuierlich gemessen. Der Sauerstoff-Verbrauch der lebenden Zellen im Stratum Corneum (ermittelt durch Fluoreszenz -Quenching) wurde in pO₂-Werten berechnet.

In Fig. 2 ist das Ergebnis dieser Messungen dargestellt. Wie hieraus ersichtlich, zeigt die primäre W/O-Mikroemulsion keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch, während die

Hämoglobinhaltige Mikroemulsion eine deutliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs bewirkte.

5 **Beispiel 22. Nachweis der Haut-Verträglichkeit der Hämoglobinhaltigen W/O-Mikroemulsionen.**

Für den Epikutantest, der als Nachweis für eine primäre Hautirritation bzw. eine Kontaktallergie dient, wurde Hämoglobin-haltige W/O-Mikroemulsion (Beispiel 8, Tabelle 3, Nr.3) in einer Menge von 2 bis 5 mg/cm² Haut verwendet. Ein Kollektiv von 10 32 weiblichen und 18 männlichen Probanden im Alter von 18 bis 69 Jahren nahm teil, darunter 10 Allergiker und 13 hautempfindliche Probanden.

Die o.g. Mikroemulsion wird unter Verwendung eines handelsüblichen Testpflasters auf die klinisch gesunde Haut aufgelegt und fixiert. Das Testpflaster wird nach 48 Stunden entfernt und das Testfeld beurteilt. Eine weitere Beurteilung erfolgt nach 72 Stunden.

15 Es konnten bei keinem Probanden weder nach 48 noch nach 72 Stunden positive oder zweifelhafte Reaktionen nachgewiesen werden, so dass sich bei dieser Prüfung kein Hinweis dafür ergab, dass die Mikroemulsion in der vorliegenden Testkonzentration auf die Haut primär irritierend wirkte. Auch ließ sich bei diesem Test keine bereits bestehende Sensibilisierung durch Inhaltstoffe der Mikroemulsion auslösen.

20

Beispiel 23. Nachweis der Wirksamkeit der Kosmetikbehandlung mit der Hämoglobinhaltigen W/O-Mikroemulsion.

Die kosmetische Behandlung mit der Hämoglobinhaltigen W/O-Mikroemulsion 25 (Beispiel 8, Tabelle 3, Nr.3) fand über 8 Wochen an insgesamt 14 freiwilligen Probandinnen mit trockener, leicht gealterter Haut statt. Vor Beginn der Behandlung sowie nach der 8-wöchigen Behandlung wurden alle Probandinnen mittels des sogenannten SELS-Verfahrens (Surface Evaluation of Living Skin) vermessen. Es wurden folgende Hautparameter gemessen: Rauigkeit, Schuppigkeit, Glätte und 30 Faltigkeit. Die Messungen fanden an der Stirn, im Augenwinkelbereich sowie im Mundwinkelbereich statt.

Es wurde festgestellt, dass generell eine sichere hautglättende Wirkung bei 13 ausgewerteten Probandinnen nachgewiesen werden konnte. Dies betrifft im wesentlichen

die Faltigkeit: Abnahme um 29 % (Stirn), 43 % (Mundwinkel) und 17% (Augenwinkel) im Vergleich zum Anfang der Behandlung. Ebenso die Hautglätte wurde verbessert um 39 % (Stirn), 72 % (Mundwinkel) und 74 % (Augenwinkel) im Vergleich zum Anfang der Behandlung.

ZUSAMMENFASSUNG

- Topisch applizierbare Mikro-Emulsionen mit binärer Phasen- und Wirkstoffdifferenzierbarkeit, deren Herstellung und deren Verwendung, insbesondere zur Versorgung der Haut mit bioverfügbarem Sauerstoff

Die vorliegende Erfindung betrifft hautverträgliche zur Haar- und Hautbehandlung geeignete Mikro- Emulsionen auf Basis einer primären W/O-Mikro- Emulsionen, die
10 sowohl in eine sekundäre W/O als auch in eine sekundäre O/W- Mikro- Emulsion überführt werden und insbesondere sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Wirkstoffe in stabiler Form enthalten kann. Bevorzugt enthält die Emulsion einen Sauerstoffbinder wie Hämoglobin, mit welchem gebundene bioverfügbarer Sauerstoff, vorzugsweise zusammen mit weiteren Wirkstoffen durch topische Anwendung in die
15 Haut eingebracht werden kann, um das Zellwachstum des Stratum germinativums zu unterstützen. Diese Emulsionen können einfach ohne technischen Aufwand hergestellt und sowohl in der Kosmetik als auch in der Medizin (Dermatologie) angewendet werden.

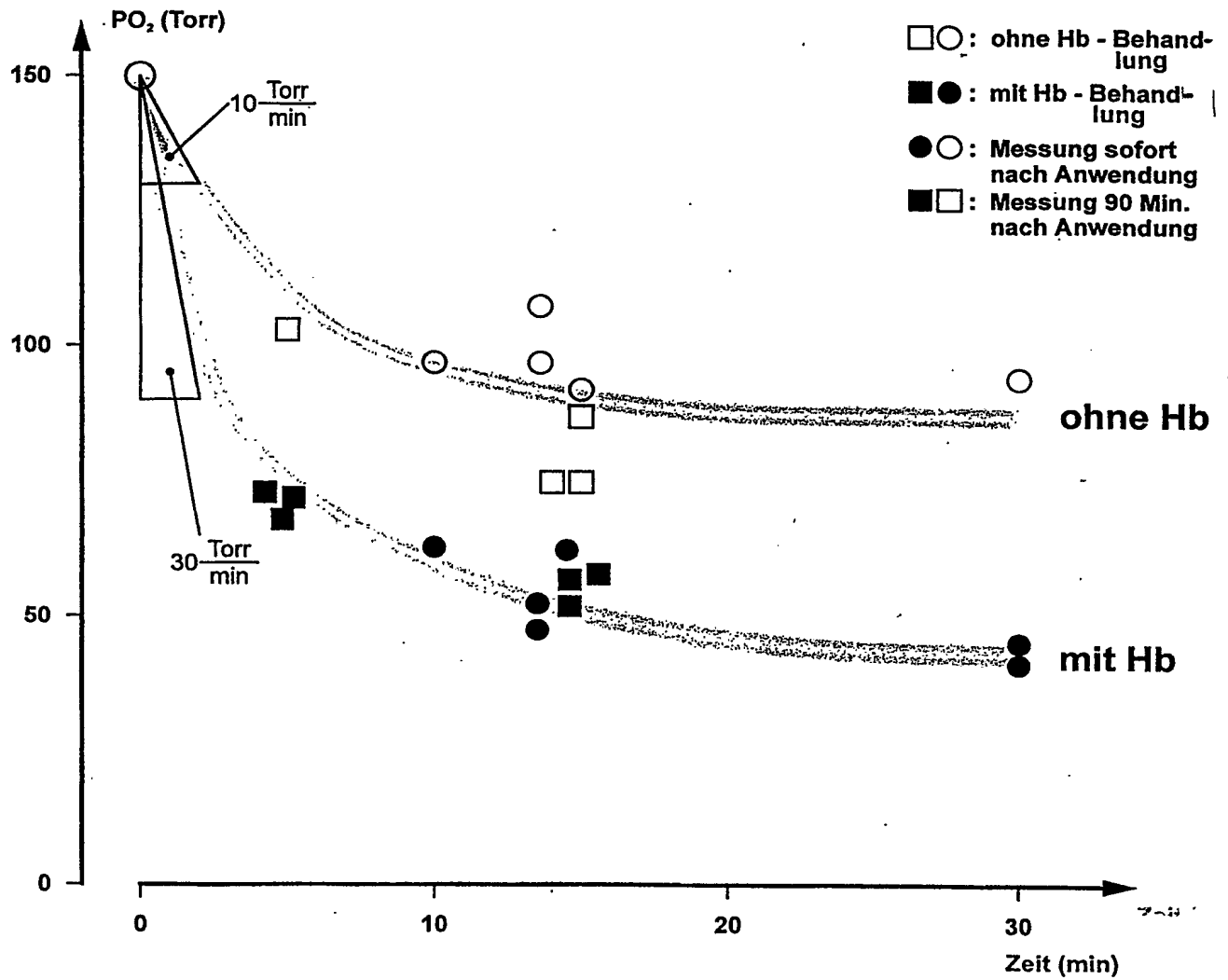


FIG 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.